Antiviraux. Des progrès majeurs mais des défis importants : l'impossibilité d'éradiquer les infections virales latentes, l'émergence souvent inéluctable de résistances, les effets indésirables liés à la toxicité cellulaire des médicaments et leur coût.

Où en est la recherche sur les antiviraux ?

HENRI AGUT*, **, ***
SONIA BURREL*,**,***
PASCALE BONNAFOUS**, ***,
DAVID BOUTOLLEAU*, **, ***
* Service de virologie, groupe hospitalier La Pitié-Salpêtrière - Charles-Foix, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France
** Sorbonne Universités, université Pierre-et-Marie-Curie, CIMI-Paris, équipe 1 PVI, Paris, France
*** Inserm, CIMI-Paris UMR 1135, Paris, France
henri.agut@gmail.com

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

Les antiviraux constituent un des progrès majeurs des trois dernières décennies. Ce progrès, initié par la découverte de l'activité antiherpétique de l'aciclovir au début des années 1980, s'est traduit ensuite à la fois par l'augmentation du nombre de maladies virales accessibles à un traitement et par la diversification des classes thérapeutiques des antiviraux.[1-3] La réussite apparaît particulièrement éclatante pour les médicaments actifs contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et, depuis peu, celui de l'hépatite C (VHC). Elle a concerné aussi, dans une moindre mesure, plusieurs herpèsvirus ainsi que les adénovirus, poxvirus, papillomavirus et virus grippaux. L'arsenal des antiviraux est loin cependant d'égaler encore l'étendue et la puissance des traitements antibiotiques. Il existe encore de nombreux virus responsables d'infections communautaires aiguës, notamment des virus à ARN comme le virus de la rage, contre lesquels aucun antiviral n'est actuellement disponible.

De fait, le développement de la chimiothérapie antivirale reste contraint par le mode de multiplication particulier des virus et son interdépendance étroite avec le fonctionnement des cellules eucaryotes.[4, 5] La cible thérapeutique étant ici exclusivement la cellule infectée, la chimiothérapie antivirale s'apparente par certains aspects à la chimiothérapie anticancéreuse et se distingue nettement de l'antibiothérapie où la cible spécifique, même intracellulaire, est un micro-organisme procaryote. D'ores et déjà, le développement des antiviraux a pleinement validé le concept de médicaments ciblant les molécules spécifiquement virales et épargnant les composants cellulaires. Cependant, l'action sur des cibles cellulaires, à un degré critique pour la multiplication virale mais compatible avec la survie cellulaire, est aussi envisageable. L'éventail des antiviraux est donc susceptible de s'élargir, en combinaison avec les progrès conjoints de la vaccination, de l'immunothérapie, du diagnostic virologique et de la pharmacologie. De nombreux défis sont à relever néanmoins : l'éradication des infections chroniques, en particulier latentes, la résistance aux antiviraux, le financement de la recherche dans des domaines de la virologie où le retour sur investissement est perçu comme faible.

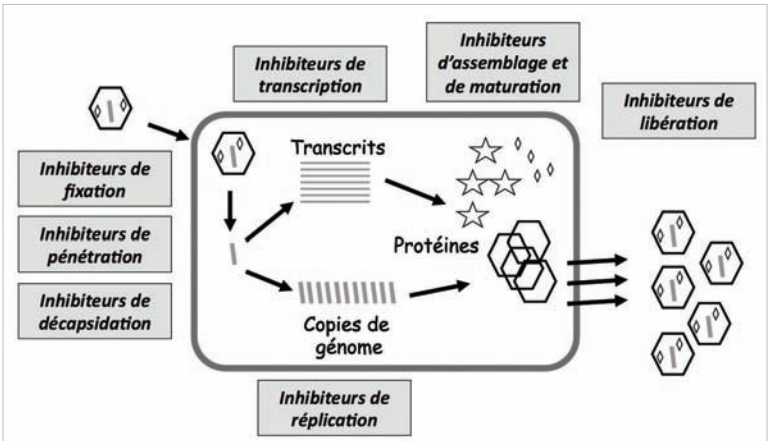

Figure. Représentation schématique du mode d'action des antiviraux inhibant le cycle viral. Le cycle viral à l'intérieur de la cellule infectée est figuré schématiquement. Il est initié par la fixation et la pénétration d'une particule virale, il s'achève par la libération de très nombreuses particules virales qui vont aller infecter d'autres cellules. Les encadrés indiquent le mode d'action des antiviraux qui inhibent les étapes de ce cycle.

Principes et limites de la chimiothérapie antivirale

Les virus sont des agents infectieux d'une grande simplicité structurale et fonctionnelle.[6] Les particules virales sont constituées d'un acide nucléique d'un seul type, ARN ou ADN, protégé par une capside protéique et entouré, dans le cas des virus enveloppés, d'une >>>

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

MÉCANISMES D'ACTION ET CLASSES THÉRAPEUTIQUES DES PRINCIPAUX ANTIVIRAUX (LISTE NON EXHAUSTIVE DES MOLÉCULES DISPONIBLES OU EN ESSAIS CLINIQUES)

Classe thérapeutique	Étape cible du cycle viral	Molécule antivirale (promédicament)	Virus cible	Molécule virale cible
Inhibiteur d'entrée	Fixation sur le corécepteur cellulaire	Maraviroc	VIH-1	Glycoprotéine d'enveloppe gp120 (indirectement par fixation sur le corécepteur cellulaire CCR5)
	Fusion de l'enveloppe avec la membrane cellulaire	Enfuvirtide	VIH-1	Glycoprotéine d'enveloppe gp41
	Décapsidation	Amantadine Rimantadine	Grippe A	Protéine de matrice M2
Inhibiteur de réplication	Réplication du génome	Aciclovir (valaciclovir) Penciclovir (famciclovir)	HSV-1, HSV-2, VZV	ADN polymérase ADN-dépendante et thymidine kinase (enzyme de phosphorylation)
		Ganciclovir (valganciclovir)	CMV, HHV-6, HSV-1, HSV-2, VZV	ADN polymérase ADN-dépendante et phosphotransférase (enzyme de phosphorylation)
		Brivudine	HSV-1, VZV, EBV	ADN polymérase ADN-dépendante et thymidine kinase (enzyme de phosphorylation))
		Trifluridine Idoxuridine	HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, poxvirus	ADN polymérase ADN-dépendante
		Lamivudine	VHB, VIH-1, VIH-2	ADN polymérase ARN-dépendante (transcriptase inverse)
		Entécavir	VHB	ADN polymérase ARN-dépendante
		Telbivudine	VHB	ADN polymérase ARN-dépendante
		Zidovudine Didanosine Zalcitabine Stavudine Abacavir Emtricitabine	VIH-1, VIH-2	ADN polymérase ARN-dépendante (transcriptase inverse)
		Efavirenz Etravirine Delavirdine Névirapine Rilpivirine Doravirine	VIH-1	ADN polymérase ARN-dépendante (transcriptase inverse)
		Cidofovir (brincidofovir)	HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, HHV-6, adénovirus, orthopoxvirus, papillomavirus	ADN polymérase ADN-dépendante
		Adéfovir (adéfovir dipivoxil)	HSV-1, HSV-2, CMV, EBV, VHB, VIH-1	ADN polymérase ADN-dépendante ADN polymérase ARN-dépendante (transcriptase inverse)
		Ténofovir (ténofovir disoproxil)	VHB, VIH-1, VIH-2	ADN polymérase ARN-dépendante (transcriptase inverse)
		Foscarnet	HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, VIH-1, VIH-2, VHB	ADN polymérase ADN-dépendante ADN polymérase ARN-dépendante (transcriptase inverse)
		Pritélivir	HSV-1, HSV-2	Hélicase-primase
		Aménamévir	HSV-1, HSV-2, VZV	Hélicase-primase
		Favipiravir	Virus grippaux, flavivirus, arénavirus, bunyavirus, virus Ebola	ARN polymerase ARN-dépendante
		Ribavirine (viramidine, taribavirine)	VHC, VHE, virus grippaux, flavivirus, paramyxovirus, arénavirus, bunyavirus	ARN polymérase ARN-dépendante (et inhibition de l'acquisition de la coiffe des ARN messagers et action mutagène)

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

MÉCANISMES D'ACTION ET CLASSES THÉRAPEUTIQUES DES PRINCIPAUX ANTIVIRAUX (LISTE NON EXHAUSTIVE DES MOLÉCULES DISPONIBLES OU EN ESSAIS CLINIQUES)

Classe thérapeutique	Étape cible du cycle viral	Molécule antivirale (promédicament)	Virus cible	Molécule virale cible
		Sofosbuvir	VHC	ARN polymérase ARN-dépendante NS5B
		Dasabuvir Béclabuvir Radalbuvir Déléobuvir	VHC	ARN polymérase ARN-dépendante NS5B
		Daclatasvir Lédipasvir Velpatasvir Ombistasvir Elbasvir Samatasvir	VHC	Phosphoprotéine NS5A
	Intégration du génome	Raltégravir Elvitégravir Dolutégravir	VIH-1, VIH-2	Intégrase
	Traduction des ARN messagers	Fomivirsen	CMV	ARN messagers des protéines MIE2 (le fomivirsen est un oligonucléotide antisens)
	Clivage de précurseurs polyprotéiques	Bocéprévir Télaprévir Siméprévir Paritaprévir Grazoprévir Asunaprévir Faldaprévir Vaniprévir Vedroprévir Sovaprévir	VHC	Protéase NS3-4A
	Synthèse des protéines virales	Artésunate	CMV	NA (modulation des voies cellulaires d'activation NF-kB)
Inhibiteur d'assemblage, de maturation et de libération	Encapsidation	Létermovir	CMV	Terminase pUL56
	Clivage de précurseurs polyprotéiques	Amprénavir Fosamprénavir Atazanavir Indinavir Lopinavir Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Darunavir Tipranavir	VIH-1, VIH-2	Protéase
	Acquisition de l'enveloppe	Tecovirimat	Orthopoxvirus	Phospholipase F13L
	Morphogenèse virale	Maribavir	CMV	Phosphotransférase pUL97
	Libération du virus	Oséltamivir Zanamivir Péramivir	Grippe A Grippe B	Neuraminidase

Tableau 1. CMV : cytomégalovirus ; EBV : virus d'Epstein-Barr ; VHB : virus de l'hépatite B ; VHC : virus de l'hépatite C ; VHE : virus de l'hépatite E ; HHV-6 : herpèsvirus humain 6 ; HSV : herpèsvirus simplex ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; VZV : virus varicelle-zona. NA : non applicable.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

>>> membrane phospholipidique externe. Les particules virales ne disposent d'aucun organite, système de synthèse macromoléculaire, ou source d'énergie permettant leur multiplication autonome. Elles doivent donc infecter une cellule hôte qui fournit la quasi-totalité des éléments essentiels pour leur multiplication. Cette multiplication est le résultat d'un cycle viral productif dans la cellule et passe par la disparition temporaire des particules virales en tant que telles. Ce cycle inclut plusieurs étapes successives : fixation des particules virales à la surface cellulaire grâce à des récepteurs spécifiques ; pénétration des particules virales par endocytose ou fusion entre enveloppe virale et membrane cellulaire ; décapsidation qui expose le génome viral à l'environnement intracellulaire ; transcription et traduction des ARN messagers viraux ; réplication du génome viral et synthèse des protéines ; reconstruction des particules virales par auto-assemblage suivie de leur libération (*v.* figure). Chaque espèce virale a une stratégie de multiplication spécifique qui met en jeu à la fois des composants cellulaires et des composants viraux absents de la cellule normale. Ces derniers incluent en particulier des enzymes importées avec le génome viral ou synthétisées par la cellule infectée lors des étapes précoces du cycle, par exemple l'ADN polymérase ARN-dépendante ou transcriptase inverse des rétrovirus, l'ADN polymérase ADN-dépendante des herpèsvirus ou l'ARN polymérase ARN-dépendante des virus grippaux. En l'absence de cycle productif et de mort cellulaire, le génome viral persiste parfois sous forme latente dans la cellule, avec la possibilité ultérieure d'une réactivation virale ou d'une transformation cellulaire.

À la différence des agents virucides qui détruisent le pouvoir infectieux des particules virales par des altérations physico-chimiques de leur structure, les antiviraux sont des inhibiteurs des étapes du cycle viral (tableau 1).[3, 7] Les antiviraux n'ont donc pas d'activité sur les particules virales extracellulaires ni sur les virus en situation de latence intracellulaire. Leur spécificité s'associe souvent à un spectre d'activité étroit qui impose *de facto* le diagnostic virologique précis de l'infection à traiter et s'oppose au concept d'un traitement antiviral à large spectre, éventuellement administrable à l'aveugle. L'action antivirale isolée d'une molécule donnée est souvent modeste aux concentrations qui préservent un bon fonctionnement cellulaire et l'utilisation en monothérapie se révèle alors insuffisante pour contrer la multiplication exponentielle du virus, d'autant plus si le malade est en situation d'immunodépression.

ÉMERGENCE DE MUTANTS RÉSISTANTS

Conséquence directe de la variabilité génétique des virus et de la spécificité d'action de la molécule considérée, la résistance à un antiviral résulte de la sélection de virus mutants présentant des altérations des protéines virales cibles et peut conduire à un échec thérapeutique.[8] L'émergence de mutants résistants paraît en grande partie inéluctable, particulièrement pour les virus à ARN plus exposés à une variabilité génétique élevée, mais on peut gérer cette émergence et limiter son impact négatif. Il est donc important de disposer de tests détectant précocement la résistance et de différents médicaments antiviraux dirigés contre le même virus mais appartenant à des classes thérapeutiques distinctes. Il est aussi essentiel de savoir dans quelle mesure les mutations de résistance affectent l'efficacité de la multiplication *(fitness)* en l'absence de traitement pour comprendre la dynamique souvent complexe des sous-populations virales sensibles et résistantes. L'échec thérapeutique résulte parfois aussi de propriétés pharmacologiques défavorables de l'antiviral administré, en particulier sa faible biodisponibilité orale ou sa courte demi-vie plasmatique. De là l'intérêt, quand cela est possible, de moduler son métabolisme en l'administrant conjointement avec d'autres composés ou de développer un promédicament mieux absorbé par voie digestive et métabolisé ensuite dans l'organisme pour redonner la molécule antivirale de base.[2]

TOXICITÉ CELLULAIRE

La toxicité cellulaire fréquente de certains antiviraux illustre le fait que, malgré leur grande sélectivité théorique, ils interagissent souvent un peu avec le fonctionnement des enzymes cellulaires homologues des enzymes virales cibles. Un exemple classique est l'activité inhibitrice de certains inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH sur l'ADN polymérase gamma des mitochondries.[9] Cette toxicité potentielle conduit souvent à restreindre les doses quotidiennes et la durée d'administration de certains antiviraux. À l'opposé, l'utilisation de doses élevées ou de composés ayant une forte toxicité par voie générale est parfois possible par voie locale, par exemple pour les collyres ophtalmiques à la trifluridine ou l'idoxuridine prescrits dans les infections oculaires herpétiques. Enfin, les multiples contraintes dans la mise au point et le développement d'un antiviral expliquent le coût élevé de ce processus. L'importance du retour sur investissement pour les firmes pharmaceutiques qui s'y engagent induit des attitudes que d'aucuns pourraient qualifier de frileuses pour d'authentiques priorités médicales.

Principaux antiviraux utilisés actuellement

Ces médicaments sont classés en classes et sous-classes thérapeutiques en fonction de l'étape du cycle viral qui est ciblée par la molécule (tableau 1). Par souci d'homogénéité sont exclus de cette description les produits virucides déjà évoqués aussi bien que les effecteurs de l'immunité antivirale : vaccins préventifs et thérapeutiques ; anticorps neutralisants, tels que le palivizumab dirigé contre le virus respiratoire syncytial et le ZMapp, mélange de trois anticorps

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

dirigés contre le virus Ebola ; imiquimod, agoniste des *Toll-like receptors* (TLR), qui est un stimulateur non spécifique de la réponse immune ; interférons, médiateurs de l'immunité innée, qui induisent la synthèse de nombreuses protéines cellulaires de résistance à l'infection.[10-12]

Le nombre de virus concernés par la chimiothérapie antivirale reste limité. Certains virus tels que le VIH-1 et le VHC peuvent être traités par plusieurs molécules différentes appartenant à des classes thérapeutiques identiques ou distinctes, à l'origine de multithérapies d'efficacité bien démontrée. Pour d'autres virus tels que les virus grippaux, seule une monothérapie est utilisée actuellement. En termes de diversité des cibles virales, c'est incontestablement la réplication du génome viral qui a été jusqu'à présent principalement visée **(tableau 1)**. Cependant, des molécules ciblant les étapes précoces ou tardives du cycle sont aussi pleinement efficaces.

INHIBITEURS DE LA PÉNÉTRATION VIRALE

Ils interviennent sur une ou plusieurs des étapes précoces que sont la fixation au récepteur, la pénétration intracellulaire et la décapsidation. Ils incluent le maraviroc qui se lie au CCR5, corécepteur du VIH-1, et diminue la liaison de la glycoprotéine gp120 de l'enveloppe virale à ce corécepteur.[13] L'enfuvirtide est un peptide interagissant spécifiquement avec la protéine virale de fusion gp41 du VIH-1.[14] La décapsidation virale est la cible de l'amantadine et de la rimantadine qui interagissent avec la protéine de matrice M2 du virus de la grippe A.[2]

INHIBITEURS DE LA RÉPLICATION DU GÉNOME VIRAL

Ils diffèrent selon la nature de ce génome, ADN ou ARN, et sa stratégie de réplication. Les cibles en sont principalement les ADN polymérases, ADN-dépendantes ou ARN-dépendantes, des virus à ADN et des rétrovirus, et les ARN polymérases ARN-dépendantes des virus à ARN distincts des rétrovirus. Ces inhibiteurs se classent eux-mêmes en deux grandes catégories. D'une part, les analogues structuraux des substrats, ou produits de l'enzyme, regroupent les analogues de nucléosides, de nucléotides ou de pyrophosphate qui agissent au niveau du site catalytique de l'enzyme par un mécanisme de compétition et/ou de terminaison prématurée dans la synthèse d'acide nucléique.[3] D'autre part, les molécules qui agissent sur l'enzyme sans être des analogues structuraux de substrats ou de produits sont appelées de façon générale inhibiteurs non nucléosidiques. Les analogues nucléosidiques tels que l'aciclovir, le ganciclovir, la zidovudine, l'emtricitabine, le faripiravir et la ribavirine, ou nucléotidiques tels que le cidofovir, l'adéfovir, le ténofovir et le sofosbuvir doivent, pour inhiber les ADN polymérases et ARN polymérases cibles, être phosphorylés dans la cellule. Pour certains, la première étape de phosphorylation est effectuée par une enzyme virale : la thymidine kinase des herpèsvirus simplex de types 1 et 2 (HSV-1, HSV-2) et du virus varicelle-zona (VZV) pour l'aciclovir, le penciclovir, la brivudine ; la phosphotransférase du cytomégalovirus (CMV) et de l'herpèsvirus humain 6 (HHV-6) pour le ganciclovir. Cette participation d'une autre enzyme virale au mécanisme d'inhibition de l'ADN polymérase renforce la sélectivité des molécules antivirales concernées qui n'expriment pas leur toxicité potentielle dans les cellules saines. En contrepartie, des mutations touchant les gènes de ces enzymes de phosphorylation peuvent conduire à une résistance à l'antiviral cible, par un mécanisme qui s'ajoute à celui induit par des mutations du gène de l'ADN polymérase. Les analogues de pyrophosphate tels que le foscarnet et les inhibiteurs non nucléosidiques tels que l'éfavirenz, la névirapine, la rilpivirine, le dasabuvir, le béclabuvir exercent leur activité inhibitrice sans besoin de phosphorylation intracellulaire. Les inhibiteurs non nucléosidiques actifs contre le VIH-1 ont la propriété d'être extrêmement spécifiques de ce type viral et d'être inactifs contre le VIH-2.[3]

Des inhibiteurs efficaces sont aussi dirigés contre d'autres protéines virales qui participent directement ou indirectement à la réplication des génomes viraux. Ainsi, le prétélivir et l'aménamévir inhibent le complexe hélicase-primase des HSV-1 et HSV-2 qui sépare les brins complémentaires de l'ADN viral avant sa réplication. Le raltégravir, l'elvitégravir et le dolutégravir sont des inhibiteurs de l'intégrase du VIH qui permet l'intégration de l'ADN proviral dans les chromosomes cellulaires après sa transcription inverse. Le daclatasvir et le lédipasvir sont des inhibiteurs de la phosphoprotéine NS5A du VHC au rôle multifonctionnel encore mal précisé mais essentiel pour la multiplication virale. Les inhibiteurs de la protéase NS3-4A du VHC tels que le bocéprévir et le siméprévir abolissent le clivage de la polyprotéine précurseur qui produit les différentes protéines structurales et non structurales du virus.

INHIBITEURS D'ASSEMBLAGE, DE MATURATION ET DE LIBÉRATION

Les inhibiteurs de protéase agissent également sur l'assemblage, la maturation et la libération des particules virales à l'instar des inhibiteurs de la protéase du VIH tels que l'amprénavir, l'atazanavir, le lopinavir et le darunavir. Concernant le cytomégalovirus, le létermovir inhibe la terminase qui permet l'encapsidation de l'ADN viral alors que le maribavir inhibe la phosphoprotéine pUL97 impliquée dans la sortie hors du noyau cellulaire et la maturation des particules virales. L'oséltamivir, le zanamivir et le péramivir sont des inhibiteurs de la neuraminidase des virus grippaux A et B, enzyme qui libère les particules virales par clivage de l'acide sialique servant de récepteur au virus. Le técovirimat bloque la production extracellulaire des orthopoxvirus tels que les virus de la variole et de la vaccine. >>>

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

PERSPECTIVES DE DÉVELOPPEMENT ET D'AMÉLIORATION DE LA CHIMIOTHÉRAPIE ANTIVIRALE (LISTE NON EXHAUSTIVE)

Domaines d'application	Stratégies	Cibles ou actions spécifiques (exemples existants et/ou *hypothèses expérimentales*)
Cibles thérapeutiques	Cibles virales déjà exploitées	Nouveaux dérivés par chimie combinatoire de molécules prototypes inhibitrices d'ADN polymérases et de protéases
	Nouvelles cibles virales du cycle réplicatif	Criblage à haut débit des banques de composés chimiques Modélisation spatiale de protéines virales et de leurs inhibiteurs potentiels (protéase du VIH ; protéase NS3-4A, phosphoprotéine NS5A, et ARN polymérase NS5B du VHC ; *ribonucléotide réductase, protéases et glycoprotéines d'enveloppe des herpèsvirus ; glycoprotéine d'enveloppe et protéines non structurales NS3 et NS5 du virus de la dengue)*
	Action contre la latence virale	*Élimination des acides nucléiques viraux persistants par des ribozymes, des endonucléases à action ciblée (CRISPR-Cas9…) ou des petits ARN interférents* Réactivation des virus latents par des inhibiteurs des désacétylases d'histones
	Cibles cellulaires	Voies d'activation cellulaire NF-kB participant au cycle viral (action de l'artésunate contre le CMV) *Protéines kinases cycline-dépendantes impliquées dans la réplication des herpèsvirus* *Voies de signalisation couplées à mTOR dans l'infection par les coronavirus* *Agonistes et antagonistes des récepteurs Toll-like pour les infections à poxvirus* *Voies de synthèse des lipides dans l'infection à VHC et à flavivirus* *Facteurs intracellulaires de restriction virale (APOBEC, TRIM pour le VIH-1)*
Synergies associatives	Association entre antiviraux	Antiviraux dirigés contre la même protéine virale (association de 3 inhibiteurs de la transcriptase inverse du VIH-1) Antiviraux dirigés contre des protéines virales distinctes (association d'inhibiteurs de transcriptase inverse, de protéase et d'intégrase du VIH-1)
	Association avec effecteurs de la réponse immune	Anticorps (immunoglobulines anti-CMV en association avec ganciclovir, *immunoglobulines antigrippales en association avec inhibiteurs de neuraminidase*) Cytokines (interféron alpha pégylé avec ribavirine dans le traitement des infections à VHC) *Vaccins thérapeutiques (VIH-1, VHB)*
	Association avec modulateurs du fonctionnement cellulaire	Association entre inhibiteurs d'ADN polymérase virale et inhibiteurs des désacétylases d'histones dans les infections à EBV *Association entre inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et inhibiteurs de la ribonucléotide réductase (hydroxyurée) dans les infections à VIH-1*
Pharmacologie	Amélioration de la biodisponibilité orale	Promédicament par conjugaison chimique avec une autre molécule (estérification avec la valine pour le valaciclovir et le valganciclovir)
	Modulation de la concentration plasmatique	Modification du métabolisme (diminution par le ritonavir du catabolisme hépatique des inhibiteurs de protéases anti-VIH-1 et anti-VHC) Développement des dosages pharmacologiques chez les sujets traités
	Augmentation de l'accès à des sites protégés de l'organisme	*Peptides pénétrants et anticorps homodimériques permettant un meilleur franchissement de la barrière hémato-encéphalique*
Toxicité médicamenteuse	Augmentation de la sélectivité des antiviraux	Nouveaux dérivés par chimie combinatoire de molécules prototypes
	Diminution de la toxicité cellulaire	Nouveaux dérivés par chimie combinatoire de molécules prototypes Promédicament (moindre toxicité rénale du brincidofovir par rapport au cidofovir)
	Diagnostic précoce des effets secondaires	Suivi clinique et biologique des traitements antiviraux
	Identification des facteurs de risque de toxicité	Détection des facteurs génétiques de risque (hypersensibilité à l'abacavir pour les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701)
Gestion de la résistance aux antiviraux	Prévention de l'émergence de la résistance	Association d'antiviraux pour limiter la multiplication résiduelle des virus sous traitement Prohibition des monothérapies pour les antiviraux à faible seuil de résistance (inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse du VIH-1) Changements raisonnés et programmés de lignes thérapeutiques Observance des traitements par les patients

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

PERSPECTIVES DE DÉVELOPPEMENT ET D'AMÉLIORATION DE LA CHIMIOTHÉRAPIE ANTIVIRALE (LISTE NON EXHAUSTIVE)		
Domaines d'application	**Stratégies**	**Cibles ou actions spécifiques (exemples existants et/*ou hypothèses expérimentales*)**
Gestion de la résistance aux antiviraux	Diagnostic précoce	Connaissance des facteurs de risque (immunodépression) Diagnostic précoce de l'échec thérapeutique virologique par mesure suivie de la charge virale (PCR quantitative) *Détection précoce de populations virales résistantes minoritaires (séquençage à haut débit, détection ciblée de mutations spécifiques)* *Détection des populations virales résistantes dans les compartiments « protégés » de l'organisme (système nerveux, organes génitaux)*
Gestion des coûts de développement, de production et de mise à disposition	Actions incitatives sur programmes prioritaires	Développement conjoint de financements publics et privés Pilotage et coordination par les agences publiques de santé et de recherche scientifique Conception et organisation des essais thérapeutiques
	Concertation entre firmes pharmaceutiques, acteurs de santé, organismes de protection sociale, et associations de malades	Définition précise des indications thérapeutiques Prise en charge financière des traitements antiviraux Éthique des recherches biomédicales

Tableau 2. CMV : cytomégalovirus ; EBV : virus d'Epstein-Barr ; PCR : *polymerase chain reaction* ; VHB : virus de l'hépatite B ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

MÉCANISMES D'ACTION COMBINÉS

Certains médicaments antiviraux ont un mode d'inhibition plus complexe car ils interviennent à différentes étapes du cycle réplicatif ou conjointement sur la multiplication virale et sur la réponse immunitaire antivirale. Dans cette catégorie, on peut classer la ribavirine qui, outre son activité inhibitrice sur la réplication et la transcription des ARN, modulerait la réponse immunitaire dans le sens d'une transition de Th2 vers Th1 et l'artésunate qui bloque les phases précoces de la multiplication du CMV en inhibant la voie d'activation cellulaire NF-kB[15, 16]. Dans le cas du VHC, la transition thérapeutique de l'association d'antiviraux à action complexe, la ribavirine et l'interféron alpha pégylé, à l'association d'antiviraux spécifiques directement actifs (ADA), inhibiteurs de NS3-4A, NS5A et NS5B, a conduit à un gain d'efficacité considérable.

Perspectives de développement de la chimiothérapie antivirale

Comme résumé dans le **tableau 2**, l'arsenal des antiviraux reste perfectible pour de nombreux aspects de sa mise en œuvre : spectre d'action, tolérance, gestion de la résistance, mise à disposition et coût pour la société. Les progrès seront issus, certes, de la recherche académique en virologie et en biologie cellulaire mais aussi du contexte social, économique et culturel.[17-21]

Après un développement initial de la chimiothérapie antivirale fondé sur le criblage large de banques de composés chimiques, ont émergé des stratégies plus orientées. Dans ce processus interviennent les progrès opérés dans de nombreux domaines : les connaissances sur le fonctionnement viral, le rôle des facteurs cellulaires dans la multiplication lytique et la latence des virus, ainsi que l'impact de la réponse immunitaire et des facteurs de restriction intracellulaires sur le contrôle et/ou le maintien de l'infection virale ; la chimie combinatoire qui permet, à partir d'un composé prototype présentant des propriétés intéressantes, d'engendrer des dérivés plus puissants et plus spécifiques ; l'analyse structurale et la modélisation tridimensionnelles qui permettent de visualiser les sites actifs des protéines virales cibles et ainsi de prédire avec succès la structure chimique des inhibiteurs possibles.[22]

La question de la latence virale et de son éradication suscite le développement d'antiviraux particuliers ciblant les génomes viraux hors de tout contexte réplicatif **(tableau 2)**. Ainsi, les inhibiteurs des désacétylases d'histones cellulaires, associés à des inhibiteurs de la réplication, peuvent réactiver puis détruire le génome viral initialement présent sous forme épisomale ou intégrée dans le noyau cellulaire dans les infections par le virus d'Epstein-Barr (EBV) et le VIH-1.[23]

Du fait de l'activité modeste de certains antiviraux vis-à-vis de l'amplification exponentielle des virus, il faut promouvoir des associations de molécules ayant une action additive ou, mieux, synergique, une stratégie validée par le succès des multithérapies dirigées contre le VIH-1 et le VHC. La potentialisation de l'activité vient de l'impact direct cumulé sur une ou plusieurs cibles virales mais elle résulte aussi parfois d'interactions pharmacologiques favorables, comme dans le cas du ritonavir qui inhibe le catabolisme hépatique des autres inhibiteurs de protéase du VIH et de certains inhibiteurs de protéase du VHC. L'adjonction aux antiviraux directs de composés modulant le fonctionnement cellulaire dans le sens d'une résistance à l'infection virale >>>

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN

irait tout à fait dans le même sens. Enfin, il faut reconnaître encore une fois que les aspects économiques dictent en grande partie les stratégies de conception et de développement des antiviraux, un processus long, scientifiquement complexe et coûteux, ce qui n'est pas sans poser non plus des questions de morale.

LA QUESTION DU COÛT

Les succès de la chimiothérapie antivirale sont incontestables, que ce soit dans la prévention ou dans le traitement des maladies virales. Ces progrès doivent être consolidés et étendus pour permettre le contrôle efficace d'un nombre encore plus grand d'infections, avec le minimum d'effets indésirables et en étroite synergie avec la pratique des vaccinations. Plus que les difficultés scientifiques, le coût des progrès futurs constitue une limitation prévisible mais il serait éthiquement inconcevable que les contraintes économiques aillent à l'encontre des priorités médicales des populations du monde.

RÉSUMÉ OÙ EN EST LA RECHERCHE SUR LES ANTIVIRAUX ?

Les antiviraux sont devenus une composante essentielle des traitements anti-infectieux, comme cela est illustré par le développement des antirétroviraux et des antiviraux dirigés contre les virus des hépatites B et C. Plusieurs autres molécules sont utilisées en pratique clinique contre les herpèsvirus, adénovirus, poxvirus, papillomavirus et virus grippaux. Les antiviraux actuels ciblent fréquemment des enzymes virales impliquées dans la réplication des génomes viraux. Ils ciblent aussi les étapes précoces de fixation et de pénétration intracellulaire des particules virales, ainsi que les étapes tardives conduisant à leur assemblage, leur maturation et leur libération. La plupart des analogues nucléosidiques tels que l'aciclovir, et les analogues nucléotidiques tels que le cidofovir, nécessitent une phosphorylation préalable pour inhiber, par un mécanisme de compétition et éventuellement de terminaison, l'activité d'une ADN ou d'une ARN polymérase. Le foscarnet, analogue de pyrophosphate, exerce cette inhibition directement sans modification. Les antirétroviraux incluent également des inhibiteurs de protéase, d'intégrase et d'entrée du virus, alors que les inhibiteurs de la neuraminidase ont montré leur efficacité contre les virus grippaux. La recherche sur les antiviraux vise à augmenter leur nombre et leur spécificité d'action pour dépasser les limitations actuelles de la chimiothérapie antivirale que sont l'impossibilité à éradiquer les infections virales latentes, l'émergence de la résistance, les effets indésirables liés à la relative toxicité cellulaire et le coût. Il est essentiel que les impératifs économiques ne viennent pas bloquer ou biaiser les progrès attendus dans un domaine particulièrement innovant de la médecine contemporaine.

SUMMARY RESEARCH FOR NOVEL ANTIVIRALS: WHERE ARE WE GOING?

Antiviral drugs have become a critical component of anti-infective treatments, as illustrated by the development of antiretrovirals and antiviral drugs directed against hepatitis B and C viruses. Several other molecules are used in clinical practice against herpesviruses, adenoviruses, poxviruses, papillomaviruses and influenza viruses. Current antivirals often target viral enzymes involved in the replication of viral genomes. They also target the early stages of binding and intracellular penetration of viral particles and the late steps leading to their assembly, maturation and release. Most nucleoside analogs such as acyclovir and nucleotide analogs such as cidofovir, require phosphorylation prior to inhibit the activity of DNA or RNA polymerases through mechanisms of competition and optionally termination. Foscarnet, a pyrophosphate analog, makes this inhibition directly without any modification. Antiretrovirals also include protease, integrase and entry inhibitors while the neuraminidase inhibitors have proven to be effective against influenza viruses. Research for novel drugs aims at increasing the number and specificity of antivirals to overcome the current limitations of antiviral chemotherapy which include the inability to eradicate latent viral infections, emergence of resistance, adverse effects related to cell toxicity and cost. It is essential that economic imperatives do not block or distort the expected progresses in this particularly innovative field of contemporary medicine.

RÉFÉRENCES

1. Sobieszczyk ME, Taylor BS, Hammer SM. Antiretroviral agents. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, eds. Clinical Virology. Third edition ed. Washington: ASM Press, 2009:167-216.
2. Yin MT, Brust JCM, Tieu HV, Hammer SM. Antiherpesvirus, anti-hepatitis virus and anti-respiratory virus agents. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, eds. Clinical Virology. Third Edition ed. Washington: ASM Press, 2009:217-64.
3. Coen DM, Richman DD. Antiviral Agents. In: Knipe DM, Howley PM, eds. Fields Virology. Philadelphia : Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins, 2013:338-73.
4. Zamborlini A, Basmaciogullari S. Les stratégies de réplication virale. In: Saïb A, ed. Panorama de la virologie. Paris: Belin, 2013:25-35.
5. Barin F. Multiplication des virus dans l'organisme. In: Huraux JM, Nicolas JC, Agut H, Peigue-Lafeuille H, eds. Traité de virologie médicale. Paris: Estem, 2003:43-63.
6. Agut H. Les familles virales. In: Saïb A, ed. Panorama de la virologie. Paris: Belin, 2013:17-25.
7. Chambon M, Bailly JL, Peigue-Lafeuille H. Antiseptiques, désinfectants chimiques et virus en secteur médical. Virologie 1999;3:367-79.
8. Agut H, Boutolleau D, Deback C, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Testing the susceptibility of human herpesviruses to antivirals. Future Microbiol 2009;4:1111-23.
9. Scatena R. Mitochondria and drugs. Adv Exp Med Biol 2012;942:329-46.
10. De Clercq E. Chemotherapy of respiratory syncytial virus infections: the final breakthrough. Int J Antimicrob Agents 2015;45:234-7.
11. Madelain V, Nguyen TH, Olivo A, et al. Ebola Virus Infection: Review of the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Drugs Considered for Testing in Human Efficacy Trials. Clin Pharmacokinet 2016;55:907-23.
12. Perkins N, Nisbet M, Thomas M. Topical imiquimod treatment of aciclovir-resistant herpes simplex disease: case series and literature review. Sex Transm Infect 2011;87:292-5.
13. Woollard SM, Kanmogne GD. Maraviroc: a review of its use in HIV infection and beyond. Drug Des Devel Ther 2015;9:5447-68.
14. Haqqani AA, Tilton JC. Entry inhibitors and their use in the treatment of HIV-1 infection. Antiviral research 2013;98:158-70.
15. Jeulin H, Kedzierewicz F, Grancher N, Venard V. Quel avenir pour la ribavirine en dehors de l'hépatite C ? Virologie 2009;13:83-92.
16. Chou S, Marousek G, Auerochs S, Stamminger T, Milbradt J, Marschall M. The unique antiviral activity of artesunate is broadly effective against human cytomegaloviruses including therapy-resistant mutants. Antiviral research 2011;92:364-8.
17. Antonelli G, Turriziani O. Antiviral therapy: old and current issues. Int J Antimicrob Agents 2012;40:95-102.
18. Brahmania M, Feld J, Arif A, Janssen HL. New therapeutic agents for chronic hepatitis B. Lancet Infect Dis 2016;16:e10-21.
19. Basu A, Antanasijevic A, Wang M, et al. New small molecule entry inhibitors targeting hemagglutinin-mediated influenza a virus fusion. J Virol 2014;88:1447-60.
20. De Clercq E. Antivirals: past, present and future. Biochemical pharmacology 2013;85:727-44.
21. Morfin F, Frobert E, Calle A, Thouvenot D, Diaz JJ, Greco A. Nouvelles cibles pour le développement de molécules antiherpétiques. Virologie 2007;11:423-32.
22. Canard B. Les perspectives offertes par la biologie structurale à haut débit dans le domaine des médicaments antiviraux. Virologie 2005;9:257-60.
23. Ghosh SK, Perrine SP, Williams RM, Faller DV. Histone deacetylase inhibitors are potent inducers of gene expression in latent EBV and sensitize lymphoma cells to nucleoside antiviral agents. Blood 2012;119:1008-17.

TOUS DROITS RESERVES - LA REVUE DU PRATICIEN